

Traitement antithrombotique des arythmies auriculaires

La fréquence des accidents thrombo-emboliques artériels, en cas de fibrillation atriale ou de flutter auriculaire, justifie de prescrire chez ces patients un traitement antithrombotique. Compte tenu du risque hémorragique des traitements, quelle est alors la meilleure stratégie thérapeutique en particulier, lorsqu'une cardioversion est décidée ?

Ariel Cohen*

Les accidents thrombo-emboliques artériels sont la complication la plus grave des arythmies auriculaires. L'incidence de celle-ci et celle des accidents ischémiques cérébraux augmentent avec l'âge. Les anticoagulants oraux (antivitamine K) avec un INR (*international normalized ratio*) cible entre 2 et 3, sont le traitement le plus efficace pour la prévention des complications thrombo-emboliques artérielles, au prix d'une augmentation du risque hémorragique, qui varie selon les séries entre 7,6 et 22,2 % patients-années.^{1,2}

La prise en compte de ce risque explique une prescription insuffisante de ces médicaments en médecine de ville, tant chez les médecins généralistes que chez les spécialistes.

Le choix de la meilleure stratégie thérapeutique pour un patient donné est fondé sur l'analyse du bénéfice des différents traitements antithrombotiques confrontés au niveau du risque auquel est exposé le patient, en évaluant différentes approches thérapeutiques : anticoagulants oraux contre placebo, anticoagulants oraux contre antiagrégants plaquettaires, association des anticoagulants oraux (avec des INR cibles variables), à un traitement antiagrégant plaquettaire ou AAP.

Nous envisagerons, dans une première partie, les stratégies de prévention du risque thrombo-embolique artériel chez les patients ayant une arythmie auriculaire, en différenciant la fibrillation du flutter, et dans une seconde partie, les problèmes spécifiques de la cardioversion, en analysant en particulier la place des héparines de bas poids moléculaires et la durée du traitement antithrombotique au décours du « traitement curatif » d'une arythmie auriculaire.

PREUVES DE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE

Antivitamine K contre antiagrégants et placebo

Les six études randomisées³⁻⁵ contrôlées contre placebo, ont inclus 2900 patients, avec une durée de suivi moyenne de 1,8 an et un niveau d'INR fixé entre 1,5 et 4. La réduction de l'incidence des événements thrombo-emboliques obtenue avec les antivitamine K est de 38 %, alors que celle des complications hémorragiques majeures est augmentée de façon non significative (risque rela-

* Service de cardiologie, CHU Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12. Mél : ariel.cohen@sat.ap-hop-paris.fr

tif [RR] = 1,6; $p = 0,072$). L'incidence des accidents ischémiques cérébraux est réduite de 64 %.³⁻⁶

Trois études ont comparé l'efficacité de l'aspirine contre placebo, ayant inclus un total de 2 574 patients, avec une durée moyenne de suivi de 1,8 an, la dose d'aspirine variant de 75 à 325 mg. La réduction de tout événement thrombo-embolique a atteint 15 % avec l'aspirine et 18 % pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, sans différence significative par rapport au placebo. Il n'a pas été observé non plus d'augmentation de l'incidence des complications hémorragiques.

Cinq études randomisées ont comparé les anticoagulants oraux aux antiagrégants ayant inclus un total de 3 928 patients; les antivitamine K utilisées étaient l'acénocoumarol, la warfarine et le phénocoumarol, les doses d'aspirine variaient de 75 à 325 mg/jour. Les anticoagulants oraux ont une efficacité supérieure à celle des antiagrégants, avec une réduction relative du risque d'événement thrombo-embolique de 36 %, et des accidents vasculaires cérébraux de 43 %, au prix cependant d'une augmentation significative du risque hémorragique (RR = 2,19; intervalle de confiance [IC] à 95 % = 1,4 à 3,5).

Enfin, deux études ont testé l'association des anticoagulants oraux (INR < 2) à l'aspirine (300-325 mg/j) aux antivitamine K (INR > 2). Les incidences des événements thrombo-emboliques et des accidents ischémiques cérébraux sont réduites par les anticoagulants oraux, prescrits à dose efficace (INR > 2) de façon significative avec un risque relatif de 0,47 et 0,39 respectivement, l'incidence des complications hémorragiques étant similaire dans les deux études. L'étude FFAACS⁶ a été la seule à évaluer l'association des anticoagulants oraux avec un INR supérieur à 2 à l'aspirine en prévention des accidents thrombo-emboliques chez les patients en fibrillation atriale à haut risque. Bien que cette étude ait dû être arrêtée prématurément, elle a confirmé que l'association était délétère, exposant à un excès de complications hémorragiques.

Autres approches

Plus récemment, de nouveaux antithrombotiques ont été testés dans cette indication, avec l'objectif essentiel de réduire le risque hémorragique des antivitamine K, le ximélagatran, promédicament du mélagatran, inhibiteur direct de la thrombine a été testé dans le programme SPORTIF.^{7,8} Les avantages potentiels de ce médicament sont l'administration par voie orale, une bonne prédictibilité pharmacocinétique, un métabolisme indépendant du système des cytochromes, et un faible risque de thrombocytopénie. L'étude SPORTIF III,⁹ étude ouverte de non-infériorité chez 3 407 patients en fibrillation atriale ayant au moins un facteur de risque, a comparé l'efficacité de cette molécule à la dose de 36 mg deux fois par jour à la warfarine à dose ajustée pour obtenir un INR entre 2 et 3 dans la prévention des événements thrombo-emboliques (critères d'évaluation principal: tout événement

thrombo-embolique; critère d'évaluation secondaire: hémorragies majeure et mineure). Le taux d'événement thrombo-embolique est moindre chez les patients traités par ximélagatran à dose fixe (1,6 % par an), comparativement à 2,3 % par an chez les patients traités par warfarine, différence non significative. Le taux d'hémorragies majeure et mineure est en revanche significativement moindre avec le ximélagatran (25,5 % contre 29,5 %; $p = 0,007$). L'étude SPORTIF III a mis en évidence une augmentation des transaminases jusqu'à trois fois la normale chez les patients sous ximélagatran (6,5 % contre 0,7 %; $p = 0,001$). L'élévation des transaminases est temporaire, avec une résolution constante, spontanée ou après arrêt du traitement, mais qui justifie la surveillance des taux sériques au cours de celui-ci. Les résultats de l'étude SPORTIF V, étude nord-américaine en double aveugle, mais partageant le même dessin que l'étude SPORTIF III, ont confirmé la non-infériorité de ce médicament, comparativement aux antivitamine K (résultats définitifs non publiés).

Une alternative thérapeutique possible est d'évaluer l'intérêt d'une association de deux agrégants antiplaquettaires (aspirine + clopidogrel) contre un traitement de référence (traitement anticoagulant oral en l'absence de contre-indication aux antivitamine K, ou aspirine). C'est l'objet de l'étude ACTIVE, étude randomisée évaluant 14 000 patients en fibrillation atriale non valvulaire ayant au moins un facteur de risque vasculaire avec deux dessins différents en fonction d'une éventuelle contre-indication au traitement anticoagulant oral. En l'absence de contre-indication, 6 500 patients seront tirés au sort entre clopidogrel + aspirine contre traitement anticoagulant oral avec un INR cible entre 2 et 3. Pour les 7 500 patients chez qui le traitement anticoagulant oral est contre-indiqué, l'association aspirine + clopidogrel (75 à 100 mg pour l'aspirine, 75 mg/j pour le clopidogrel) sera comparée à une association placebo + aspirine. Il faut noter que dans ce protocole, un plan factoriel appliqué à 10 000 patients permettra de comparer l'intérêt de l'adjonction d'un antagoniste de l'angiotensine II, l'irbésartan au placebo dans la prévention des récidives, avec une durée suivie moyenne planifiée de 3 ans.

STRATIFICATION DES RISQUES THROMBO-EMBOLIQUES CONTRE LES RISQUES HÉMORRAGIQUES

Risque thrombo-embolique

Le risque thrombo-embolique artériel peut être évalué par des paramètres cliniques, morphologiques et d'hémostase. Un groupe d'investigateurs (*Atrial Fibrillation Investigators Group*) a analysé les données combinées des 5 premières études de prévention primaire.¹⁰ Un diabète (RR = 1,7), un antécédent d'hypertension artérielle (RR = 1,6), l'âge supérieur ou égal à 65 ans (RR = 1,6 par

décennie), un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire (RR = 2,5) sont des facteurs de risque indépendants d'accident vasculaire cérébral chez des patients en fibrillation atriale. Les investigateurs SPAF^{11,12} ont isolé les paramètres suivants, en analyse multivariée : antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (RR = 2,9), âge supérieur ou égal à 75 ans (RR = 1,8 par décennie), une hypertension artérielle (RR = 2) ou pression artérielle systolique supérieur à 160 mmHg (RR = 2,3) comme facteurs prédictifs des complications thrombo-emboliques artérielles. Ils n'ont pas montré de différence de risque lorsqu'ils prenaient en considération le caractère paroxystique ou permanent de la fibrillation atriale.

Score CHADS 2

CHADS 2 : score obtenu par la somme des points.

- **1 point** : **C** : décompensation récente d'une insuffisance cardiaque;
H : hypertension artérielle; **A** : âge; **D** : diabète;
- **2 points** : **S** (stroke) : antécédent d'accident vasculaire cérébral.

Gage *et al.*¹³ ont proposé une classification CHADS 2 (*v. encadré*), prenant en considération les deux analyses précédentes, et établissant une incidence annuelle d'accident ischémique cérébral correspondant à chaque niveau de score qui varie de 1,9 (score CHADS à 0) à 18,2 % par an (score CHADS à 6).

Il est à noter que les facteurs cliniques prédictifs du risque thrombo-embolique dans la fibrillation atriale peuvent être des facteurs causaux de fibrillation atriale.^{10,11,14,15} L'étude Framingham¹⁴ a montré que l'épaisseur pariétale, les dimensions de l'oreillette gauche (associées à l'âge et à l'hypertension artérielle), ainsi que la fonction systolique ventriculaire gauche étaient des prédicteurs du risque de fibrillation atriale.

Les investigateurs SPAF ont montré par ailleurs que les dimensions de l'oreillette gauche (RR = 1,6 ; IC à 95 % = 1 à 2,5) ainsi qu'une dysfonction systolique ventriculaire gauche

(RR = 2 ; IC à 95 % : 1 à 4) étaient des prédicteurs du risque thrombo-embolique artériel dans la fibrillation atriale.^{16,17} La prise en considération de ces paramètres morphologiques prend une place particulière en l'absence de facteur de risque clinique et en cas de fibrillation atriale isolée.^{16,17} L'échocardiographie transœsophagienne a également isolé des sous-groupes de patients à risque thrombo-embolique artériel particulièrement élevés : thrombose dans l'oreillette ou l'auricule gauches (RR = 2,7); stase préthrombotique ou contraste spontané dans le massif auriculaire gauche (RR = 2,5 en cas de contraste dense); basses vitesses dans l'auricule gauche (inférieure à 20 cm/s) [RR = 2,6] et présence d'un athérome aortique d'épaisseur supérieure ou égale à 4 mm (RR = 6,3), ou complexe (élément mobile, ulcération) [RR = 12,3]. Dans l'étude SPAF III,¹⁸ la prise en compte de ces marqueurs de risque est particulièrement utile pour isoler les patients à risque thrombo-embolique élevé, en particulier lorsqu'ils avaient été classés comme à risque clinique faible ou intermédiaire, ou lorsqu'il s'agissait de patients ayant une fibrillation atriale intermittente.¹² En effet, Zabalgoitia *et al.*¹⁸ ont montré que ces différents marqueurs du risque thrombo-embolique artériel étaient observés avec une fréquence élevée, y compris chez les patients ayant un risque clinique faible ou intermédiaire (tableau 1) et chez ceux ayant une fibrillation atriale intermittente (tableau 2).

L'activation des facteurs de l'hémostase a été décrite de longue date, en particulier l'augmentation du fibrinogène, l'activation plaquettaire, l'augmentation de la formation de thrombine et de la production des D-dimères, à des degrés variables en fonction de l'ancienneté et du type de la fibrillation atriale. Dans le travail de l'équipe de Lip,¹⁹ une augmentation significative de la sélectine-P soluble et du facteur Willebrand était observée dans la fibrillation atriale permanente, comparativement aux formes paroxystiques et aux témoins. Enfin, Conway *et al.*²⁰ ont montré qu'une élévation du facteur Willebrand était prédictrice des événements cardiovasculaires dans l'étude SPAF, mais cette relation disparaissait après ajustement

Anomalies détectées par échocardiographie transœsophagienne en fonction du risque clinique

	FAIBLE RISQUE (n = 234) %	RISQUE MODÉRÉ (n = 170) %	HAUT RISQUE (n = 382) %
Surface de l'auricule gauche > 6 cm ²	26	21	25
Contraste spontané OG dense	4	10*	20**
Thrombus OG	3	8*	15**
Vitesse vidange auricule gauche ≤ 20 cm/s	19	28*	37**
Athérome aortique complexe	15	16	35**
Athérome aortique (total)	48	54	63**
Insuffisance mitrale moyenne à importante	11	14	19**

Tableau 1 OG : oreillette gauche; * : p < 0,05 risque faible contre risque modéré; ** : p < 0,05 risque faible contre risque élevé.

Résultats de l'échocardiographie transœsophagienne chez les patients en fibrillation atriale intermittente à faible risque clinique

	FA INTERMITTENTE RS LORS ETO (n = 38) %	FA INTERMITTENTE FA LORS ETO (n = 27) %	FA PERMANENTE (n = 169) %
Contraste spontané OG dense	0	4	6
Thrombus OG	3	10	1
Vélocité vidange auricule gauche ≤ 20 cm/s	6	17	22
Athérome aortique complexe	19	19	14

Tableau 2 FA : fibrillation atriale ; RS : rythme sinusal ; ETO : échocardiographie transœsophagienne.

sur l'âge et l'hypertension artérielle. Ces travaux suggèrent cependant l'intérêt potentiel de la mise en évidence de certains facteurs de la coagulation, et peut-être aussi de marqueurs d'inflammation, au moins en ce qui concerne la distinction du risque thrombo-embolique des fibrillations atriales persistantes et paroxystiques.²¹

Risque hémorragique

La fréquence des complications hémorragiques varie de 1 à 10 % dans les groupes traités par antivitamine K, contre 1 à 3 % dans les groupes placebo.³ Malgré la multiplicité des études consacrées à ce thème, les facteurs de risque identifiés varient d'une étude à l'autre. Dans l'étude de Beyth *et al.*,²² les facteurs identifiés étaient un âge supérieur ou égal à 65 ans, un antécédent d'hémorragie gastro-duodénale, un antécédent d'accident vasculaire cérébral et la présence d'une des pathologies associées suivantes : un infarctus du myocarde récent, une insuffisance rénale définie par une créatinine sérique supérieure à 1,5 mg/dL, une anémie sévère définie par un hémocrite inférieur à 30 % ou un diabète. Cette stratification classe les patients en 3 niveaux de risque hémorragique : patients à bas risque (incidence annuelle 3 %, aucun des facteurs précédents), patients à risque modéré (incidence annuelle 12 % ayant 1 ou 2 facteurs de risque) et des patients à haut risque hémorragique (incidence annuelle 48 %, ayant 3 facteurs de risque ou plus). Dans les essais contrôlés,³⁻⁵ l'incidence annuelle moyenne des hémorragies majeures est très significativement moindre, de l'ordre de 1,5 % pour les études AVK contre placebo et AVK contre antiagrégants. Certains auteurs ont ainsi proposé de calculer un nombre annuel de patients traités pour observer une complication hémorragique majeure (NNH), à confronter au nombre de patients traités pendant un an pour éviter un accident ischémique cérébral (NNT), la prescription du traitement anticoagulant ne se justifiant que si le NNT est inférieur au NNH. En fait, cette approche semble d'autant plus difficile à appliquer en pratique que de nombreux facteurs de risque sont communs entre les risques thrombotiques (CHADS 2) et hémorragiques.²² De plus, cette dernière classification donne des niveaux de risque hémorragique très élevés, aboutissant à un NNH presque toujours inférieur au

NNT ce qui contre-indiquerait en théorie le traitement antivitamine K chez presque tous les patients. En attendant une étude prospective de cohorte pour évaluer le risque réel lié à la prescription des anticoagulants dans cette indication, le traitement par anticoagulant par voie orale est indiqué chez les patients en fibrillation atriale dès qu'un facteur de risque de complication thrombo-embolique est présent (niveau ≥ 1 de la classification de CHADS 2). Les facteurs les plus importants à considérer avant toute prescription sont l'âge avancé, les antécédents hémorragiques, la stabilité de l'INR et la possibilité d'une surveillance satisfaisante. Certains facteurs de prédisposition génétique permettront peut-être, à l'avenir, d'affiner la prédiction du risque hémorragique induit par les antivitamine K. Lorsque ce risque est important, l'indication d'un traitement par l'aspirine, traitement par défaut, sera retenue, surtout en présence de facteurs de risque d'athérosclérose ou de maladie avérée.

Antithrombotiques dans la fibrillation atriale : des recommandations au « monde réel »

Les données de prescription des anticoagulants dans la fibrillation atriale en pratique quotidienne soulignent que seulement 15 à 44 % des patients sont sous antivitamine K.²³ Certains facteurs sont liés aux patients, en particulier l'âge supérieur à 70 ans, qui représente un des principaux prédicteurs de non-prescription des antivitamine K. Les coprescriptions médicamenteuses (anti-inflammatoires non stéroïdiens), la détérioration intellectuelle rendant l'observance aléatoire, certaines pathologies associées sont également des facteurs qui limitent la prescription large du traitement anticoagulant. Les autres facteurs limitant une prescription plus large des anticoagulants sont liés aux réticences des médecins ainsi qu'aux particularités des organisations des systèmes de santé, au moins dans les pays anglo-saxons. En particulier, il semble que les cardiologues prescrivent plus largement les anticoagulants dans cette indication, comparativement aux médecins généralistes. Cependant, cette notion n'a pas été confirmée dans une étude observationnelle française récente, non encore publiée (observatoire FALSTAF) portant sur des fibrillations atriales permanentes chez des

patients ambulatoires suivis en ville : les antivitamine K étaient prescrites dans 76 % des cas, alors que l'âge moyen était de 76 ans.

TRAITEMENT ANTICOAGULANT ENCADRANT LA CARDIOVERSION (ET L'ABLATION PAR RADIOFRÉQUENCE)

Le risque thrombo-embolique artériel de la cardioversion, sans traitement anticoagulant préalable, est inférieur à 1 %.²⁴ Un traitement anticoagulant préalable réduit ce risque, qui est alors inférieur à 0,5 %. La durée du traitement anticoagulant dans la zone thérapeutique (INR 2 à 3) doit être au minimum de 3 semaines, afin de réduire le risque de thrombose auriculaire gauche. En effet, 2 tiers des thrombus intra-auriculaires gauches disparaissent sous traitement anticoagulant d'une durée minimale de 3 semaines.²⁵ Un travail de Seto *et al.*²⁶ a modélisé le risque de complications thrombo-emboliques artérielles, égal à 0,7 % en l'absence de thrombus auriculaire gauche et atteignant 8,8 % en cas de thrombus.

Le risque hémorragique d'un traitement anticoagulant prolongé, en particulier chez les patients âgés, l'espoir d'améliorer le taux de réussite de la cardioversion, le maintien à long terme du rythme sinusal en cas d'arythmie auriculaire brève, la préservation de la fonction mécanique de l'oreillette et l'amélioration de l'hémodynamique sont quelques-uns des arguments qui sont avancés pour justifier la réduction précoce de la fibrillation atriale après une échocardiographie transœsophagienne préalable. La réduction de la durée d'hospitalisation et la nécessité des contrôles itératifs d'INR selon un rythme minimal bihebdomadaire sont des arguments supplémentaires qui plaident pour cette attitude.

C'est avec cet objectif que plusieurs investigateurs^{27,28} ont évalué deux stratégies de cardioversion : conventionnelle, en réalisant la cardioversion médicamenteuse, ou électrique sous traitement anticoagulant oral et guidée

par échographie transœsophagienne, cet examen permettant de vérifier l'absence de thrombose intra-auriculaire gauche et autorisant la cardioversion, sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire (*v. infra*). Les modalités de la cardioversion, médicamenteuse ou électrique ne modifiant pas le risque thrombo-embolique de la cardioversion, ces auteurs ont montré la fréquence de détection de la thrombose dans l'oreillette et surtout dans l'auricule gauches, 10 à 15 %. La stase préthrombotique auriculaire gauche est associée de façon constante à la thrombose, ainsi qu'à un excès de complications thrombo-emboliques artérielles, détectées dans 40 à 70 % des cas.^{27,28} En outre, une athérothrombose aortique, parfois complexe, est mise en évidence dans 10 à 20 % des cas, pouvant également expliquer le risque d'embolie artérielle, qu'il y ait eu ou non une cardioversion, en particulier chez les patients n'ayant pas de thrombose intra-auriculaire gauche mais des facteurs de risque vasculaire.²⁹

L'étude prospective randomisée ACUTE²⁸ a inclus 1 222 patients dont 619 dans le groupe guidé par échographie transœsophagienne et 603 dans le groupe traité par anticoagulant par voie orale. La cardioversion a été réalisée dans respectivement 79 et 55 % des cas, avec un succès initial identique dans 77 % des cas. Cependant, et contrairement à ce qui était attendu, il n'a pas été observé de réduction du risque à court terme de complication thrombo-embolique artérielle (0,81 et 0,5 % ; $p = 0,501$, respectivement), même si une réduction du risque hémorragique a été observée (3,1 et 5,5 % ; $p = 0,025$, respectivement). Il faut aussi noter que le maintien du rythme sinusal à 8 semaines était observé dans respectivement 67 et 64 % des cas et à 6 mois, dans respectivement 62 et 58 % des cas. Ainsi, dans cette étude, et malgré les limites liées au manque de puissance statistique, il n'a pas été montré qu'une cardioversion guidée par échographie transœsophagienne réduisait le risque thrombo-embolique artériel ou la probabilité d'obtenir un rythme sinusal à moyen terme. Un travail de Seidl *et al.*³⁰ a montré que ces deux attitudes étaient associées à un taux d'événement thrombo-embolique à 4 semaines identique (0,8 %), et ce même lorsque l'on prenait en considération les patients en fibrillation atriale, sous traitement anticoagulant par voie orale efficace, chez lesquels un thrombus auriculaire gauche était détecté (7,7 % des cas). Cette étude avait inclus 1 076 patients issus d'un seul centre avec une phase conventionnelle de 2 ans ayant inclus 719 patients, et une phase prospective, dans laquelle la cardioversion était guidée par échographie transœsophagienne, chez 357 patients.

Ainsi, une échographie transœsophagienne est indiquée au préalable en cas de valvulopathie, en particulier mitrale, en cas de fibrillation atriale de durée indéterminée ou prolongée, d'antécédent thrombo-embolique artériel, de dilatation de l'oreillette gauche ou de dysfonction systolique ventriculaire gauche.

CE QUI EST NOUVEAU

- Le ximélagatran pourrait constituer une alternative au traitement par les antivitamine K. Il a démontré sa non-infériorité sur la prévention du risque embolique et ne nécessite pas de surveillance de l'hémostase.
- L'association clopidogrel-aspirine est en cours d'évaluation dans les arythmies auriculaires.
- La réduction de l'arythmie auriculaire est désormais mise en balance avec son respect, traitement anticoagulant et ralentisseur du rythme cardiaque.
- L'échographie transœsophagienne a sa place dans l'encadrement de la cardioversion.

L'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire est-elle licite avant une cardioversion, en lieu et place d'une héparine non fractionnée ? Une étude préliminaire³¹ avait montré l'absence de complication thrombo-embolique à un mois sous ce traitement. Plus récemment, l'étude ACE (*Anticoagulation for Cardioversion using Enoxaparin*)³² testant l'hypothèse de non-infériorité des héparines de bas poids moléculaire a inclus 496 patients, 248 patients dans chacun des 2 bras thérapeutiques, énoxaparine et héparine non fractionnée avec traitement anticoagulant oral. L'étude ACE a montré une réduction de 42 % mais non significative du critère événement embolique, hémorragie majeure et décès (2,8 sous énoxaparine contre 4,8 % sous traitement conventionnel. RR = 0,58; IC à 95 % : 0,23 à 1,46; p = 0,24). La question des modalités de la cardioversion ayant été envisagée, il reste à discuter des indications de la cardioversion, à la lumière de la publication récente de 2 études ayant comparé le bénéfice d'une réduction de la fibrillation atriale au seul ralentissement de la fréquence cardiaque, destinée à améliorer la tolérance fonctionnelle.^{33,34} Sans entrer dans le détail de ces différentes études, qui ont inclus des patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire et âgés en moyenne de 70 ans, la méta-analyse de 5 études (tableau 3), non encore publiée, a montré une augmentation significative du risque d'accident ischémique cérébral dans le groupe restauration du rythme sinusal (6,1 contre 4,4 %; RR = 1,38; IC à 95 % : 1,05 à 1,82; p = 0,02), liée dans plus des 2 tiers des cas à l'arrêt du traitement antivitaminé K après restauration du rythme sinusal.

La durée du traitement anticoagulant au décours d'une cardioversion est déterminée par la cardiopathie sous-jacente, les antécédents thrombo-emboliques, certaines caractéristiques morphologiques (dimensions de l'oreillette gauche, fonction systolique ventriculaire gauche) mais aussi par certaines caractéristiques de la fibrillation atriale, en particulier son ancienneté, ainsi que le délai de la cardioversion. Manning *et al.*³⁵ ont ainsi montré, en mesurant la vitesse de l'onde A comme indice de la récupération de la fonction mécanique de l'oreillette gauche (doppler pulsé transmitral), que l'augmentation

de la vitesse atriale était d'autant plus marquée que la durée de la fibrillation était brève, idéalement inférieure à 2 semaines. Dans ce travail, pour les fibrillations atriales de durée supérieure à 6 semaines, la vitesse de l'onde A n'augmentait que peu dans les heures suivant la cardioversion, jusqu'à une semaine au décours de celle-ci. Li-Saw-Hee *et al.*¹⁹ avaient montré une restauration partielle de la vitesse de l'onde à 3 semaines après cardioversion et complète à 3 mois, alors même que les paramètres d'hémostase (sélectine-P soluble, facteur Willebrand) ne variaient pas de façon significative jusqu'à 3 mois après la cardioversion. Ainsi, le problème de la durée du traitement anticoagulant au décours d'une cardioversion reste non résolu, surtout si l'on prend en considération le risque thrombo-embolique artériel lié à l'arrêt du traitement anticoagulant.^{33,34} la fréquence de la récurrence de la fibrillation atriale après une cardioversion (30 à 50 % à un an), la gravité des accidents ischémiques cérébraux chez les patients en fibrillation atriale, comparativement à ceux en rythme sinusal. L'étude de Hylek *et al.*³⁶ a montré que parmi les facteurs prédictifs de la sévérité d'un accident ischémique cérébral lié à une fibrillation atriale, l'absence de traitement anticoagulant efficace était un des facteurs déterminants (odds ratio : 1,9; IC à 95 % : 1,1 à 3,4; p = 0,03 si INR < 2; et odds ratio : 2,2; IC à 95 % : 1,3 à 3,8; p = 0,004 en l'absence de tout traitement antithrombotique).

RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE DU FLUTTER AURICULAIRE

Les données épidémiologiques et cliniques sont beaucoup moins fournies que pour la fibrillation atriale.³⁷ Pour Seidl *et al.*³⁸ le risque d'événement thrombo-embolique dans le flutter auriculaire est de 6 %, mais atteindrait 14 % pour Irani *et al.*³⁹ Un contraste spontané dans l'oreillette ou l'auricule gauches est décrit dans 13 à 50 % des cas, et un thrombus dans 1 à 7 %.^{40,41} Le risque d'association ou d'évolution vers une fibrillation atriale a été souligné par Corrado *et al.* dans l'étude FLASIEC.⁴² Ce travail a inclus 134 flutters auriculaires, et une cardioversion a été tentée

Méta-analyse : risque d'accident vasculaire cérébral en fonction de la stratégie de prise en charge de la fibrillation auriculaire

	GRUPE « CONTRÔLE FRÉQUENCE » (%)	GRUPE « CONTRÔLE RYTHME » (%)	RISQUE RELATIF (IC À 95 %)	p
PIAF	1/125 (0,8)	5/127 (3,9)	4,92 (0,58 à 41,50)	0,22
STAF	1/100 (1)	5/166 (3)	3,01 (0,35 à 25,30)	0,52
AFFIRM	79/1 385 (5,7)	84/1 151 (7,3)	1,28 (0,95 à 1,72)	0,12
RACE	5/256 (2,4)	14/266 (5,3)	2,25 (0,88 à 5,75)	0,13
HOT CAFE	0/101 (0)	3/104 (2,9)	-	-
Total	87/1 967 (4,4)	111/1 814 (6,1)	1,38 (1,05 à 1,82)	0,02

Tableau 3 IC : intervalle de confiance.

POUR LA PRATIQUE

- Les accidents vasculaires cérébraux sont la complication la plus grave des arythmies atriales.
- Les anticoagulants oraux avec un INR compris entre 2 et 3 réduisent de près de 70 % la survenue des accidents ischémiques cérébraux.
- L'aspirine est moins efficace que les anticoagulants.
- Les antivitamine K comportent un risque d'hémorragie grave d'environ 5 % par an. Une surveillance rigoureuse du traitement diminue ce risque.
- Le risque d'accident cérébral est augmenté en cas d'accident antérieur, d'hypertension artérielle, de diabète, d'insuffisance cardiaque et chez le sujet âgé.
- Tous les patients avec une arythmie auriculaire doivent avoir une évaluation individuelle du bénéfice/risque du traitement anticoagulant.
- Le traitement anticoagulant diminue le risque d'embolie périphérique au cours de la cardioversion, mais la durée du traitement au décours de celle-ci reste controversée.

dans 69 % des cas avec une obtention d'un rythme sinusal chez 62 des 93 patients, et un échec de cardioversion chez les 31 autres. Parmi ceux-ci, 1 patient sur 2 a évolué vers une fibrillation atriale. Les marqueurs du risque thrombo-embolique seraient en fait différents, selon qu'il s'agit d'un flutter auriculaire isolé, ou associé à une fibrillation atriale paroxystique, documentée sur un enregistrement holter-ECG. Omran *et al.*⁴³ ont ainsi montré que le contraste spontané dans l'oreillette gauche était plus fréquent en cas d'association du flutter à une fibrillation atriale paroxystique (36 %) contre 11 % chez les patients ayant un flutter isolé. De la même façon, les vitesses de vidange auriculaire gauche et la fraction d'éjection auriculaire gauche étaient significativement moindres chez les patients ayant une association des 2 arythmies auriculaires; enfin, la surface auriculaire gauche est significativement plus importante dans ce sous-groupe comparativement aux patients ayant un flutter isolé. Notre équipe⁴⁴ a confirmé ces données, décrivant les marqueurs échographiques du risque thrombo-embolique présent dans le flutter auriculaire, mais à un degré moindre que dans la fibrillation atriale, sauf en ce qui concerne la présence d'un athérome aortique protrusif, observé dans notre série de 271 patients dans respectivement 12 % des flutters et 11 % des fibrillations atriales.⁴⁴

La dysfonction mécanique et fonctionnelle auriculaire gauche au décours d'une cardioversion a été décrite au décours de la cardioversion d'un flutter auriculaire⁴⁵ ainsi que d'une ablation par radiofréquence. Dans ce

travail⁴⁶ ayant inclus 15 patients, les vitesses auriculaires gauches diminuaient de façon significative 30 minutes après la radiofréquence et se normalisaient à 3 semaines, de même que la fraction d'éjection atriale gauche. L'apparition d'un contraste spontané dans l'oreillette gauche était décrite dans 80 % des cas au décours de l'application du courant de radiofréquence, ce qui souligne l'importance du traitement anticoagulant qui encadre la procédure d'ablation.

Pour ces différentes raisons, les recommandations de l'ACCP (*American College of Chest Physicians*), en cours de révision⁴⁷ et conjointes des sociétés européennes et américaines⁴⁸ proposent la même attitude en ce qui concerne le traitement anticoagulant encadrant la cardioversion interne ou externe d'un flutter auriculaire, traitement anticoagulant efficace 3 à 4 semaines avant et après la cardioversion en l'absence d'échographie transœsophagienne, ou réduction de la durée du traitement préalable à la cardioversion en l'absence de thrombus auriculaire gauche documenté par échographie transœsophagienne.

CONCLUSION

La stratégie du traitement antithrombotique dans les arythmies auriculaires est donc une démarche complexe qui aboutit à la prescription d'une classe de médicaments (anticoagulants) efficace mais potentiellement dangereux

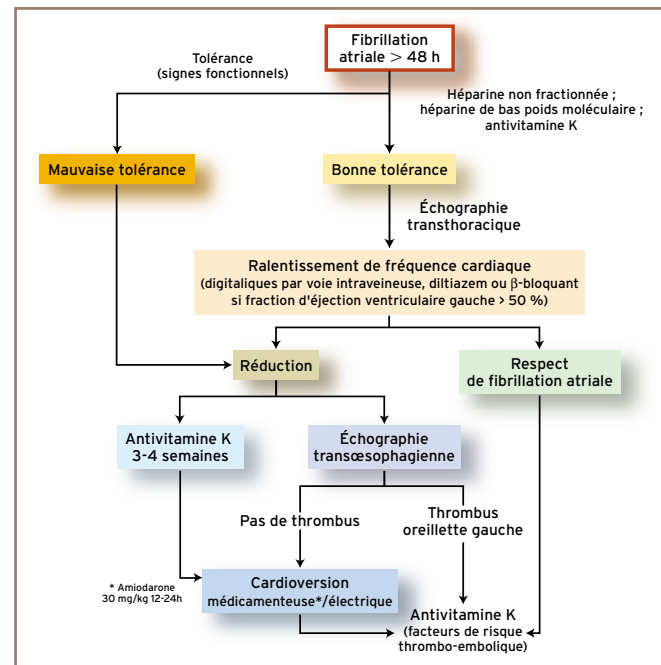


Figure 1 Synthèse de la stratégie thérapeutique d'une fibrillation atriale en fonction de la tolérance clinique initiale.

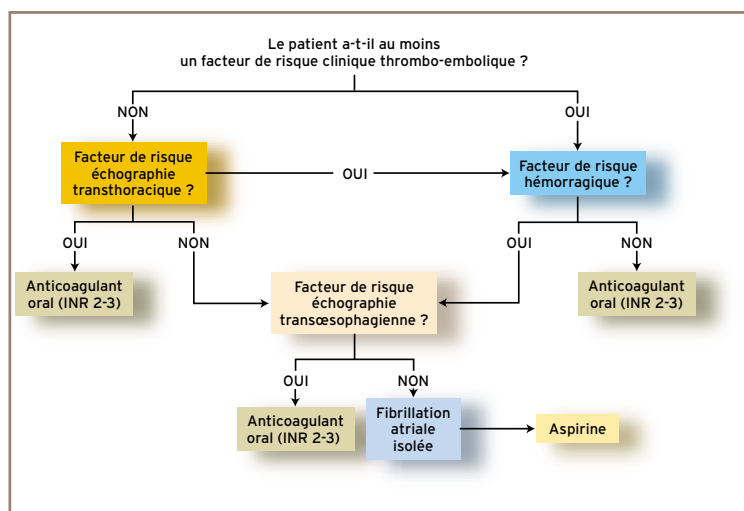


Figure 2 Synthèse de la caractérisation du risque thrombo-embolique et du choix du traitement antithrombotique dans la fibrillation atriale en fonction de la présence de facteurs de risque cliniques, échographiques transthoraciques ou transœsophagiens.

Facteurs de risque clinique : antécédents de valvulopathie, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, interruption volontaire de grossesse de moins de 3 mois, sexe féminin, âge supérieur à 75 ans.

Facteurs de risque échographie transthoracique : fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50 %, surface de l'oreillette gauche supérieure à 2,5 cm/m² de surface cutanée.

Facteurs de risque échographie transœsophagienne : thrombus oreillette gauche, contraste spontané oreillette/auricule gauche, vélocités auricule gauche ≤ 20 cm/s, athérome aortique thoracique ≥ 4 mm.

(risque hémorragique). Le choix thérapeutique pour un patient donné est fondé sur l'analyse du bénéfice net des différents traitements antithrombotiques confrontés au niveau du risque auquel est exposé le patient, en prenant en compte les facteurs cliniques et morphologiques échographiques. Les incertitudes demeurent quant à l'indication de la restauration « à tout prix » du rythme sinusal, de

la durée du traitement anticoagulant au décours d'une cardioversion (indéfinie en cas de facteurs de risque clinique), et à la place de l'échocardiographie transœsophagienne dans la caractérisation du risque thrombo-embolique et l'encadrement de la cardioversion. Les figures 1 et 2 proposent une approche rationnelle qui doit être validée dans des études prospectives. ■

SUMMARY Anticoagulant therapy in the atrial arrhythmias

The principal complication of the atrial arrhythmias is the thrombo-embolic accident, notably the cerebro-vascular accident. The efficacy of the oral anticoagulants in reducing cerebro-vascular accidents has been demonstrated in numerous studies. This is significantly superior to that obtained with the anti-platelet drugs. However, the anti-vitamin K drugs (warfarin) carry a risk of serious haemorrhage of around 5% per year. This restricts the proposal of this treatment to patients with an elevated risk of vascular accidents: age, diabetes, previous cerebro-vascular accidents, and cardiac failure are the risk factors. Nevertheless, the risk of haemorrhage is responsible for an under prescription of the anticoagulants in the elderly. This explains the interest aroused by alternative therapeutics: the results of trials on ximelagatran, a direct anti-thrombin, are promising. In patients with an arrhythmia, cardioversion carries a thrombo-embolic risk of around 1%. This risk is reduced by prior anticoagulant treatment. The procedure for this treatment is orientated by a trans-oesophageal echocardiogram. The uncertainty of the duration of anticoagulant therapy without cardioversion calls for respect of the arrhythmia. The treatment of this is limited to control of the cardiac rhythm and anticoagulant treatment.

Rev Prat 2004 ; 54 : 298-307

RESUMÉ Traitement antithrombotique des arythmies auriculaires

Les arythmies auriculaires ont pour complication principale les accidents thrombo-emboliques, notamment les accidents ischémiques cérébraux. Les anticoagulants oraux ont démontré dans de nombreuses études leur efficacité sur la réduction des accidents cérébraux. Celle-ci est significativement supérieure à celle obtenue avec les antiagrégants. Mais les antivitamine K comportent un risque d'hémorragie grave d'environ 5 % par an. Cela impose de proposer ce traitement aux patients avec un risque élevé d'accident vasculaire : l'âge, le diabète, des antécédents d'accident ischémique cérébral d'insuffisance cardiaque sont des facteurs de risque. Néanmoins, le risque hémorragique est responsable d'une sous-prescription des anticoagulants oraux notamment chez les patients âgés. Cela explique l'intérêt soulevé par les différents traitements : les résultats du ximélagatran, une antithrombine directe, sont prometteurs. Chez les patients en arythmie, la cardioversion comporte un risque embolique d'environ 1 %. Ce risque est réduit par un traitement anticoagulant préalable. Les modalités de ce traitement peuvent être orientées par une échographie transœsophagienne. Les incertitudes sur la durée du traitement anticoagulant au décours de la cardioversion font discuter le respect de l'arythmie, le traitement de celle-ci se limitant au ralentissement du rythme cardiaque et au traitement anticoagulant.

RÉFÉRENCES

- Palareti G, Leali N, Coccheri S *et al*. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8.
- Fihn SD, Callahan CM, Martin DC *et al*. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996; 124: 970-9.
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR *et al*. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD001938.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
- Van Walraven C, Hart RG, Singer DE *et al*. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441-8.
- Lechat P, Lardoux H, Mallet A *et al*. Anticoagulant (fluidione)-aspirin combination in patients with high risk atrial fibrillation. A randomized trial (FFACS). *Cerebro Vasc Dis* 2001; 12: 245-52.
- Petersen P, Grind M, Adler J. SPORTIF II Investigators. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1445-51.
- Halperin JL. Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146: 431-8.
- Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-8.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation analysis of pool data from 5 randomized control trial. *Arch Int Med* 1994; 154: 1449-59.
- Hart RG, Pearce LA, Mc Bride R *et al*. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants of in the SPAF I-III clinical trial. *Stroke* 1999; 30: 1223-9.
- Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McNulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-7.
- Gage B, Watterman A, Shannon W *et al*. Validation of clinical classification of schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
- Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89: 724-30.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
- Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
- Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
- Zabaloitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1622-6.
- Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, Lip GY. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. *Eur Heart J* 2001; 22: 1741-7.
- Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 3141-5.
- Chung MK, Martin DO, Sprecher D *et al*. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-91.
- Beyth RJ, Quinn ML, Landefeld S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in out patients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-9.
- Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000; 160: 41-6.
- Klein AL, Murray RD, Grimm RA. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 691-704.
- Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-47.
- Seto TB, Taira DA, Tsevat J, Manning WJ. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiographic-guided cardioversion: a decision analytic model for patients admitted to the hospital with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 122-30.
- Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993; 328: 750-5.
- Klein AL, Grimm RA, Murray RD *et al*. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-20.
- Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG *et al*. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999; 30: 834-40.
- Seidl K, Rameken M, Drogemuller A *et al*. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1436-42.
- Rojer A, Eskilsson J, Olsson B. Transoesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter. Selection of a low-risk group for immediate cardioversion. *Eur Heart J* 2000; 21: 837-47.
- Stellbrink C, Hanrath P, Nixdorff U *et al*. Low molecular weight heparin for prevention of thromboembolic complications in cardioversion: rationale and design of the ACE study (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin). *Z Kardiol* 2002; 91: 249-54.
- Manning WJ, Silverman DI, Katz SE *et al*. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1535-40.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP *et al*. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA *et al*. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y *et al*. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-26.
- Lanzarotti CJ, Olshansky B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1506-11.
- Seidl K, Hauer B, Schwick NG, Zellner D, Zahn R, Senges J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82: 580-3.

RÉFÉRENCES

39. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 962-6.
40. Schmidt H, von der Recke G, Illien S *et al.* Prevalence of left atrial chamber and appendage thrombi in patients with atrial flutter and its clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 778-84.
41. Weiss R, Marcovitz P, Knight BP *et al.* Acute changes in spontaneous echo contrast and atrial function after cardioversion of persistent atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1052-5.
42. Corrado G, Sgalambro A, Mantero A *et al.* Thromboembolic risk in atrial flutter. The FLASIEC (Flutter Atriale Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare) multicentre study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1042-51.
43. Omran H, Jung W, Rabahieh R *et al.* Left atrial appendage function in patients with atrial flutter. *Heart* 1997; 78: 250-4.
44. Rozenberg V, Boccara F, Benhalima B, Lamisse N, Buyukoglu B, Cohen A. Comparison of echocardiographic markers of embolism in atrial flutter and fibrillation: frequency of protruding atherosclerotic plaques in the thoracic aorta. *Echocardiography* 2000; 17: 555-62.
45. Grimm RA, Stewart WJ, Arheart K *et al.* Left atrial appendage « stunning » after electrical cardioversion of atrial flutter: an attenuated response compared with atrial fibrillation as the mechanism for lower susceptibility to thromboembolic events. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 582-9.
46. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK *et al.* Left atrial « stunning » following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 468-75.
47. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119: 194S-206S.
48. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW *et al.* ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104: 2118-50.

Bon d'abonnement

Abonnement d'un an par revue, tarifs exclusivement réservés à la France.

Veuillez cocher la formule choisie :

La Revue du Praticien	115 €	☐
La Revue du Praticien-Médecine Générale	99 €	☐
Panorama du Médecin	45 €	☐

La Revue du Praticien + RDP Médecine Générale	145 €	☐
La Revue du Praticien + Panorama	128 €	☐
RDP Médecine Générale + Panorama	99 €	☐

La Revue du Praticien + Médecine Générale + Panorama	155 €	☐
--	-------	--------------------------

Tarifs étranger, surtaxe aérienne, nous consulter.



Groupe
JB Baillière Santé

Règlement : par chèque à l'ordre de J.B. BAILLIÈRE à retourner accompagné de ce document aux ÉDITIONS J.B. BAILLIÈRE, 2, cité Paradis, 75010 Paris
Renseignements abonnements : Tél. 01 49 60 06 61
E-mail abonnements : abo@jbbsante.fr

Nom	Prénom
Adresse	
Code postal	Ville
Tél.	Spécialité